Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg-L.
Direktor: Prof. Dr. F. Klewitz.

Was leistet die Meinicke-Reaktion auf Tuberkulose als diagnostisches Hilfsmittel in der ambulanten Praxis?

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

Curt Dellbrügge
Approb. Arzt aus Bielefeld

MARBURG-LAHN 1937
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Von der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg
angenommen am 8. November 1937.

Referent: Professor Dr. F. Klewitz.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Schon frühzeitig machten sich Bestrebungen geltend, durch Laboratoriumsversuche die klinische Diagnose der Tuberkulose zu ergänzen. Seitdem Wassermann und Bruck ihre serologische Methode zur Diagnose der Syphilis bekannt gegeben hatten, versuchte man auch bald, auf serologischem Wege die Tuberkulose zu erkennen. Dabei wurde von verschiedenen Gesichtspunkten ausgegangen. Von einigen Autoren wurde die Agglutinations-, von anderen die Praecipitations- und wiederum von anderen die Komplementbindungsreaktion herangezogen.

Die anfänglich veröffentlichten günstigen Resultate über die Agglutinationsreaktion (Courmont 1908) sind später von anderen Autoren überprüft und nur z. T. bestätigt worden. Es zeigte sich nämlich, daß diese Reaktion auch bei einem großen Prozentsatz Gesunder einen positiven Ausfall hatte, der durch die unspezifische Wirkung der Tuberkuloseagglutinine erklärt wird. So wurde diese Methode bald als unzuverlässig aufgegeben.

Unter den von Schloßberger, Calmette und Massol, Lehmann-Facius und Löschke angegebenen Praecipitationsmethoden hat sich die von Lehmann-Facius und Löschke verhältnismäßig gut bewährt. Sie verwendeten einen aus tuberkulösem Gewebe gewonnenen Organextrakt, den sie mit dem zu untersuchenden Serum mischten, wobei nach Aufenthalt im Brutschrank eine Ausfällung auftrat. Ein Röhrchen mit Serum und Kochsalzlösung zu gleichen Teilen diente als Kontrolle. Bei 200 Lungentuberkulösen fanden sie bei rein produktiven Formen in 83%, bei rein cirrhotisch-kavernöser Tuberkulose in 66,6%, bei cirrhotisch-nodöser Tuberkulose in 63%, bei nodös-kavernöser in 45% und bei cirrhotischer Tuberkulose in 14,2% einen positiven Ausfall der Reaktion.

Nach den Veröffentlichungen von Beck und Schedtler hat die Praecipitationsreaktion nach Lehmann-Facius und Löschke den Nachteil, daß sie — ebenso wie die Agglutinationsmethode — eine geringe Spezifität besitzt, obwohl sie eine erhebliche Reaktionsbreite hat.

Nachdem die Agglutinations- und Praecipitationsmethoden hinsichtlich der Stellung der Diagnose nicht die versprochenen Erwartungen erfüllt haben, hat man mit größerem Erfolg die Komplementbindungsreaktion herangezogen. Aus der großen Zahl der Arbeiten, die seit den ersten Versuchen von Bordet und Gengou, Wassermann und Bruck veröffentlicht worden sind, seien nur die wichtigsten genannt: Besredka, Bouquet-Nègre, Klopstock und Neuberg, Witebsky-Klingenstein und Kuhn. Das von Besredka hergestellte Antigen zeigt eine größere Reaktionsbreite, jedoch mehr unspezifische Ausfälle als das Klopstock-Neubergsche. Bei all diesen Reaktionen war eine Abgrenzung gegen die Lues nicht sicher möglich. Es gelang Witebsky, Klingenstein und Kuhn spezifische Reagine für Tuberkulose, Lues und Gonorrhoe nachzuweisen. 1931 führten sie ein neues Tuberkuloseantigen (W. K. K.-Antigen) in die Serodiagnostik ein. Nach Witebsky, Klingenstein und Kuhn beruht die Reaktion des Tuberkuloseserums mit Tb.-Antigen auf einer spezifischen Antikörperantigenfunktion. Setzten sie nämlich dem Tb.-Serum Tuberkelbazillen hinzu, so trat Adsorption der Antikörper ein, die das später hinzugefügte W. K. K.-Antigen wirkungslos machte. Dagegen trat diese Antikörperadsorption nicht ein, wenn das Tb.-Serum mit andersartigen Bazillen behandelt wurde. Die Reaktion verlief ebenfalls ungestört, wenn beispielsweise Wassermann-positivem Serum nach Vorbehandlung mit Tuberkelbazillen Wassermannantigen zugesetzt wurde.

In der Literatur werden günstige Resultate über das W. K. K.-Antigen veröffentlicht (Beck und Schedtler, Hämel und Horster, Höring u. a.). Wenn auch die Komplementbindungsreaktion für die Diagnose der Tuberkulose nicht das Gleiche leistete wie die Wassermannsche Reaktion für die Lues, so hat sie doch viel dazu beigetragen, als Ergänzungsmethode die klinische Diagnose zu erhärten. Sie hat manche Erkenntnisse im Ablauf der Immunitätsverhältnisse des Tuberkulösen gebracht.

Da der diagnostische Wert der Komplementbindungsreaktion in der Praxis beschränkt blieb, so wurden in den letzten Jahren immer mehr die Flockungsreaktionen als serologische Hilfsmethoden herangezogen. Am besten bewährt hat sich die Meinicke-Klärungsreaktion.

Nachdem Meinicke bereits 1931 seine sogenannte Klärungsreaktion als Immunitätsreaktion bei Rotz, Gonorrhoe und Rinderabortus angegeben hatte, trat er bald unter teilweiser Verwendung seiner M. K. R.-II-Technik und unter Benutzung des Tuberkuloseantigens nach W. K. K. mit einer serologischen Flockungsreaktion auf menschliche Tuberkulose an die Oeffentlichkeit. Meinicke stellte ein eigenes Tb.-Antigen her. Er benutzte dazu eine alkoholische Aufschwemmung von Tuberkelbazillen, aus denen die ätherlöslichen Bestandteile extrahiert wurden. Der alkoholische Tb.-Bazillenextrakt enthält zur Verstärkung Tolubalsam und zur besseren Sichtbarmachung Viktoriablau. Außerdem wurde er noch mit einem wässrigen Tuberkelbazillenauszug kombiniert.

Die Meinicke-Klärungsreaktion ist in den letzten Jahren in ausgedehntem Maße von verschiedenen serologischen Untersuchungsämtern und Heilstätten angewandt worden, um ihre klinische Verwertbarkeit zu prüfen. (S. die Veröffentlichungen von Schlesmann, Dombrowsky, Hartwich und

Kalk.) 1935 haben Müller und Schedtler ihre Untersuchungen über die Meinicke-Klärungsreaktion, die noch mit Hilfe der Zentrifugiermethode ausgeführt wurde, veröffentlicht. Sie kamen zu nachstehender Folgerung: „Wenn Pfannenstiel 1926 sagte, daß das optimal geeignete Reagenz zum Nachweis der Serumveränderungen bei Tuberkulose noch nicht gefunden sei, so trifft das auch offenbar heute noch zu. Es bleibt zu hoffen, daß die neuerlich von Meinicke angegebene Modifikation seiner Methode, die wir noch nicht zur Anwendung bringen konnten, einen Fortschritt darstellt."

Nachstehende Versuche sind mit dieser letzten von Meinicke angegebenen Modifikation — der Kuppenreaktion — ausgeführt worden. Dabei wurde genau nach der von Meinicke angegebenen Versuchsordnung vorgegangen.

Das Serum wird mit vier verschiedenen Antigenen versetzt, je ein Röhrchen mit:

1. einem wässrigen Tuberkulose-Antigen,
2. einem Tuberkulose-Antigen stark,
3. einem Tuberkulose-Antigen schwach und
4. einem alkoholischen Kontroll-Antigen = Originalstandard-Extrakt für die M. K. R. II.

Die erste Ablesung der Versuche erfolgt nach 24-stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37°. Danach werden die Versuchsröhrchen durchgeschüttelt und ein zweites Mal nach 24-stündigem Aufenthalt in Zimmertemperatur abgelesen. Bei der Ablesung werden die Gestelle in einem Winkel von 45° so gekippt, daß die Kuppen der Röhrchen auf den Untersucher gerichtet sind. Dann wird Form, Farbe und Beschaffenheit des Sedimentes geprüft. Die Ergebnisse einer Versuchsserie werden zunächst einzeln bewertet, wobei ++++ als stark positiv, +++ als mittelstark, ++ und + als schwach positiv und ± als zweifelhafte Reaktion, — als negativ bezeichnet wird.

Zum Schluß wird die Serie als Ganzes beurteilt und mit folgenden Prädikaten belegt: stark positiv (++++) = 3 Hauptserien positiv, mittelstark positiv (+++ und ++) = die beiden ersten Hauptserien positiv, schwach positiv (+) = nur eine Hauptserie positiv, zweifelhaft (±) = in der ersten Serie schwach positiv oder fragliches Sediment in mehreren Röhrchen, negativ (—) = alle vier Versuchsröhrchen negativ.

Die Meinicke-Klärungsreaktion wurde bei 130 Erwachsenen angestellt, die gleichzeitig röntgenologisch untersucht wurden. Unter diesen Fällen waren 70 Tuberkulosen, von diesen wiederum 39 aktive, 11 inaktive und 20 Patienten mit Pneumothorax. 40 Nichttuberkulose hatten andersartige Erkrankungen (Stoffwechsel-, Kreislauf- und Gallenerkrankungen, Magen-Ca. oder Magenulcus, Bronchitiden und Pneumokoniosen), 20 waren gesund.

Aus folgender Tabelle ist die Verteilung der Reaktionsergebnisse auf Tuberkulöse, Kranke und Gesunde zu ersehen:

Tabelle I.

		stark ++++	mittelstark +++	mittelstark ++	schwach +	zweifelh. ±	negativ —
T.	Abl. I	16	3	6	4	1	40
	Abl. II	19	12	8	5	6	20
Kr.	Abl. I	1	—	—	1	—	37
	Abl. II	2	4	8	1	2	22
G.	Abl. I	—	—	—	—	—	20
	Abl. II	—	—	—	1	3	16

T = Tuberkulose; Kr. = andersartig Kranke; G = Gesunde.
Abl. I = 1. Ablesung nach Brutschrankaufenthalt (24 Std.).
Abl. II = 2. Ablesung nach Aufenthalt in Zimmertemperatur (24 Std.).

Die zweite Ablesung — nach 24-stündigem Aufenthalt in Zimmertemperatur — hatte einen quantitativ stärker positiven Reaktionsausfall als die erste Ablesung. Der Grund hierfür ist darin zu suchen, daß die günstigsten Versuchsbedingungen bei Zimmertemperatur liegen, während die Reaktionsfähigkeit bei höheren Graden abgeschwächt wird.

Unter den Gesunden reagierten in der ersten Ablesung kein einziger Fall positiv, nur in der zweiten Ablesung drei zweifelhaft und einer schwach positiv.

Bei den andersartig Kranken fanden sich in der ersten Ablesung zwei positive Ergebnisse, in der zweiten Ablesung dagegen schon eine größere Anzahl. Zur Auswertung der Ergebnisse bei den an Tuberkulose Erkrankten wurde noch eine zweite Tabelle aufgestellt, die das Verhältnis zwischen aktiver, inaktiver Tuberkulose und Pneumothoraxträgern zum Ausdruck bringt. Es wurde hier nur die zweite empfindlichere Ablesung herangezogen.

Auf einen Vergleich der beiden Ablesungen, der nach Meinicke bei wiederholten Untersuchungen prognostische Fingerzeige geben soll, konnte hier verzichtet werden, da jeweils nur eine einmalige Untersuchung der Versuchspersonen stattgefunden hat.

Tabelle II.

	stark ++++	mittelstark +++	++	schwach +	zweifelh. ±	negativ —	
Aktiv	9	8	4	3	4	11	= 39
Inaktiv	3	2	2	—	2	2	= 11
Pneumothorax	7	2	2	2	—	7	= 20

Wir sehen, daß bei 39 aktiven Tuberkulosen 11 Fälle negativ und 4 zweifelhaft reagieren.

Unter diesen fanden sich vorwiegend cirrhotische Lungentuberkulosen und produktive Tuberkulosen mit Kavernenbildung, mit teilweise positivem Sputumbefund und beschleunigter Blutsenkung. Eine Halsdrüsentuberkulose reagierte ebenfalls völlig negativ, während eine Hals-, Achsel- und Hilusdrüsentuberkulose mit abgelaufener Sehnenscheidentuberkulose in beiden Ablesungen stark positiv reagierte. Unter den zweifelhaft reagierenden Seren befanden sich zwei kavernöse Tuberkulosen, eine Spitzentuberkulose mit Emphysem und positivem Sputumbefund und ein Verdacht auf Kehlkopftuberkulose.

Der negative Ausfall von einem Drittel der Versuche bei klinisch sicher nachgewiesener Tuberkulose ist unbefriedigend und stellt die Brauchbarkeit der Reaktion in Frage. Meinicke und andere haben festgestellt, daß gerade die chronisch indurierenden, cirrhotischen Lungentuberkulosen am eindeutigsten positiv reagieren, da hierbei immer wieder Antigen resorbiert und neue Antikörper gebildet werden. Nach Kalk und Burgmann spricht einwandfrei negativer Ausfall gegen Tuberkulose, doch soll man die Reaktion nach einiger Zeit wiederholen. Sie sahen bei Wiederholung der Versuche an 200 Lungenkranken ein Ansteigen der positiven Ergebnisse von 52% auf 80%. Bei unseren Versuchen müssen wir die Frage offen lassen, ob eine spätere Kontrolle der negativen Seren vielleicht einen positiven Ausfall ergeben hätte.

Hartwich erhielt bei einer Reihe von Untersuchungen Tuberkulöser in 56% ein positives, in 28% ein negatives und in 16% ein zweifelhaftes Ergebnis. Er führt diesen verhältnismäßig ungünstigen Ausfall gegenüber anderen Untersuchern darauf zurück, daß es sich meist um Erstuntersuchungen oder um alte ausgedehnte Prozesse handelt, bei denen nicht genügend Antikörper vorhanden waren.

Bei 40 andersartig Erkrankten reagierten in der zweiten Ablesung (nach 48 Stunden) 17 positiv und 2 zweifelhaft, dagegen in der ersten Ablesung nur 2 positiv (s. Tab. I).

Unter diesen positiven Seren befanden sich 5 unspezifische Lungenerkrankungen (Verdacht auf Lungentumor, Staublunge mit Emphysem und Bronchitiden), also Patienten mit erhöhter Disposition. Ferner 2 Diabetiker, bei denen nach Kalk erhöhte Tuberkuloseempfänglichkeit vermutet wird. Auffallend ist die Tatsache, daß auch mehrere Magen- bezw. Duodenalgeschwüre, 2 Cholecystopathien und 2 Hypertonien positiv ausfielen. In der Literatur sind bisher keine Veröffentlichungen darüber gemacht worden.

Von den Gesunden fielen lediglich in der zweiten Ablesung 3 Fälle zweifelhaft und 1 Fall schwach positiv aus.

Der negative Reaktionsausfall bei Tuberkulosekranken wird dadurch erklärt, daß entweder im Beginn der Erkrankung noch nicht genügend Antikörper gebildet werden, um eine positive Reaktion zu bewirken, oder aber, daß andererseits in weit fortgeschrittenen Stadien der Organismus nicht mehr die Kraft zur Antikörperbildung besitzt.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Meinicke-Klärungsreaktion mindestens für die poliklinische Untersuchung bisher wenig brauchbar ist. Der Hauptgrund liegt in der mangelhaften Reaktionsbreite. Sie ist nicht größer als die der anderen serologischen Untersuchungsmethoden. Wie schon erwähnt wurde, genügt es nicht, die Reaktion nur einmal anzustellen. Sie muß, um prognostische Schlüsse auf die Weiterentwicklung der Erkrankung zuzulassen, mehrmals und in größeren Abständen wiederholt werden. Für die poliklinische Untersuchung ist die Stellung der Frühdiagnose besonders wichtig, die durch eine einmalige Anstellung der Reaktion nicht gewährleistet wird. In den seropositiven Fällen war die Diagnose auf Tuber-

kulose allein schon durch den klinischen Befund sichergestellt. Weiterhin sahen wir aus unseren Versuchen, daß die Meinicke-Klärungsreaktion nur eine geringe Spezifität besitzt, da sie auch bei einem großen Prozentsatz Nichttuberkulöser positiv ausfiel, und als differentialdiagnostisches Hilfsmittel gegenüber anderen Lungenerkrankungen versagte.

In der ambulanten Praxis ist die M. K. R. II in dieser Form bisher noch nicht brauchbar. Als selbständige Methode ist sie zur Diagnosestellung nicht geeignet und wird vorläufig die klinische und röntgenologische Untersuchung nicht ersetzen können. Als Hilfsmittel kann sie allenfalls herangezogen werden.

Zum Schluß möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Klewitz für die freundliche Ueberlassung des Themas meinen besten Dank aussprechen.

Literatur.

Beck u. Schedtler: Ein Beitrag zur Serodiagnostik der Tuberkulose. Klin. Wschr. 1933, S. 1280/82.

Dahr u. Scheer: Zur Serodiagnose der Tuberkulose. Med. Welt, S. 1647.

Hämel u. Horster: Zur Serodiagnostik der Tuberkulose. Klin. Wschr. 1933, S. 460.

Kalk: Klinische Erfahrungen mit der Meinickeschen Serumreaktion auf Tuberkulose. Münch. Med. Wschr. 1936, S. 291.

Meinicke: Zur Serologie der Tuberkulose. Klin. Wschr. 1934, S. 258.

— — Eine neue Serumreaktion auf Tuberkulose. Klin. Wschr. 1934, S. 883.

Müller u. Schedtler: Serologische Untersuchungen bei Tuberkulose. Klin. Wschr. 1935, S. 1206.

Pfannenstiel: Zusammenfassende Studie über die Ergebnisse der Serodiagnostik der Tuberkulose und Lepra. Erg. Hyg. 1923.

Spies: Die Meinicke-Immunitätsreaktion und die Tuberkulose-Ballungsreaktion nach Haag und Niggemeyer im Rahmen des Krankheitsbildes d. Tuberkulose. Klin. Wschr. 1937, S. 337.

Witebsky, Klingenstein u. Kuhn: Serodiagnostische Untersuchungen bei Tuberkulose. Klin. Wschr. 1931, S. 1068.

Witebsky u. Klingenstein: Zur serologischen Differentialdiagnose zwischen Tuberkulose und Syphilis. Klin. Wschr. 1932, S. 97.

Lebenslauf.

Am 6. November 1909 bin ich in Bielefeld als Sohn des Mittelschulrektors Wilhelm Dellbrügge und seiner Ehefrau Helene, geb. Meyerkamp geboren. Ostern 1916 kam ich in die Falk-Mittelschule und nach Ableistung der Grundschulklassen auf das Realgymnasium meiner Vaterstadt. Die Reifeprüfung bestand ich im Frühjahr 1929, bezog dann die Philipps-Universität Marburg und wurde dort in die Medizinische Fakultät aufgenommen. Nachdem ich dort das Physikum abgelegt hatte, studierte ich ein Semester in Wien, kehrte dann nach Marburg zurück und machte dort im Herbst 1935 das Staatsexamen. Im Februar 1936 ging ich zur weiteren Ausbildung an die Medizinische Universitäts-Poliklinik als Medizinalpraktikant, in der ich seit meiner Approbation — Februar 1937 — als Assistenzarzt tätig bin.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Baur †, Boeminghaus, Clausen, Dittler, Eimer, Geßner, Göppert, Grüneisen, Grüter, Hildebrandt, Jaeck †, Jakobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Naujoks, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.

in Wien: Chiari, Denk, Hamburger, Jagic, Kraul, Neumann.